

University of Groningen

Metformin and preservation of left ventricular function

Lexis, Chris Peter Hubertina

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Lexis, C. P. H. (2015). *Metformin and preservation of left ventricular function*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

APPENDICES

English & Dutch summary –

Engelse & Nederlandse samenvatting



ENGLISH SUMMARY

In the last decades progress in treatment of patients with an acute myocardial infarction has improved prognosis. Besides therapeutic improvements in revascularization therapy, improvements in pharmacological therapy have markedly improved cardiovascular outcomes. Current cornerstone targets of pharmacological therapy include hypertension, dyslipidemia and thrombosis, which have all been proven effective in improving outcomes and reduce atherosclerosis.

The focus of thesis is the role of metformin in patients with acute myocardial infarction. One important contributing factor to atherosclerosis and the burden of cardiovascular disease is dysglycemia, however this is currently not being targeted by pharmacological therapies. In the general introduction of **Chapter 1** the reason for investigating the old, glucose-lowering drug metformin is explained. Numerous retrospective studies and some prospective clinical trials showed that metformin was associated with improved outcome, measured as mortality, morbidity or biochemical markers associated with outcome. **Chapter 1** poses 4 research questions:

- 1) Can metformin improve left ventricular function after acute myocardial infarction?
- 2) Can metformin reduce myocardial infarct size?
- 3) Can metformin improve the cardiovascular risk profile in patients without diabetes?
- 4) Is metformin safe to use in patients with acute myocardial infarction?

In **Chapter 2** the first research question is addressed. In order to assess whether metformin can reduce myocardial infarct size, we compared patients with diabetes who were already using metformin for glucose control while they underwent a percutaneous coronary intervention for an acute ST-segment elevation myocardial infarction to those patients with diabetes who used other strategies for glucose control. Metformin was associated with smaller infarct size. Due to the retrospective design, this finding cannot be interpreted as evidence, but rather as support for an hypothesis.

The exact mechanism of action of metformin is, at best, poorly

understood. Therefore, several studies investigating possible diversified effects of metformin have been performed. **Chapter 3** is an editorial in response to a study which investigated the effects of metformin on exercise capacity in heart failure patients. In patients with heart failure, insulin-resistance is often present. Rather than a direct effect of metformin on insulin-resistance which the authors propose, metformin may improve insulin-resistance via improvement of the hemodynamic state. Although a different patient population, **Chapter 3** is in fact an elaborate version of research question 1: can metformin improve left ventricular function?

Chapter 4 consists of a comment on a study in patients with stable coronary artery disease in which metformin was tested on top of optimal secondary prevention to improve atherosclerosis. Metformin did not affect atherosclerosis in this study. Patients included in this trial had to be on optimal statin therapy, making it a selective, non-generalizable population. The technique used to assess effectiveness was not the gold standard to measure atherosclerosis. Of importance, metformin improved several other clinically relevant measures, such as glycated hemoglobin, illustrating the promise of metformin. The question posed in **Chapter 4** corresponds to research question 3: Can metformin improve the cardiovascular risk profile?

Chapter 5 is the description of the Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Percutaneous Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction Trial (GIPS-III). The GIPS-III trial was designed as a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial to answer the first research question as posed above. The hypothesis of the GIPS-III was that metformin in comparison with placebo improves left ventricular function after ST-segment elevation myocardial infarction in patients without diabetes. **Chapter 5** describes in detail all the steps the patients had to undergo, which end points would be assessed, and how the safety and validity of the trial was warranted.

In just under two and a half year, the inclusion of the GIPS-III trial was completed. Four hundred and thirty patients were approached for participation in the trial, and 380 patients consented to participate.. The flow of the patients, their demographics and other characteristics at baseline, and most importantly, the measurements of the function of their left ventricles four months after their inclusion, are shown in **Chapter 6**. Left ventricular

function was assessed four months after infarction using magnetic resonance imaging, which is considered the gold standard. Metformin did not improve left ventricular function after myocardial function. In addition, metformin did not have any effect on the level of NT-proBNP, a marker of heart failure. No effects of metformin within prespecified subgroups were observed. The use of metformin did not have any effect on major adverse cardiac events. In conclusion, metformin did not improve left ventricular function after myocardial infarction.

Chapter 7 was an attempt to answer research question 3: can metformin improve the cardiovascular risk profile in patients without diabetes? Patients without diabetes were selected from the GIPS-III study. The cardiovascular risk profile consists of several clinically relevant, and modifiable factors, including but not limited to: cholesterol profile, body weight, glucose regulation, blood pressure, and smoking. Four months of treatment with metformin resulted in improvement cholesterol levels, lower body weight and improved glucose regulation. There were no effects of metformin on blood pressure or cessation of smoking. Combined, these improvements result in a lower cardiovascular risk profile. Unfortunately, whether this metformin-induced improvement of cardiovascular risk profile results in improved prognosis cannot be deduced from this trial.

Whether administration of metformin as soon as possible after percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction could result in smaller myocardial infarct size was the central question in **Chapter 8**. Myocardial infarct size was assessed in two ways: first, by measuring the level of markers of myocardial damage in the blood during hospitalization; second, by assessing the size of the myocardial scar using magnetic resonance imaging four months after infarction. Metformin did not have any effect on either the markers of myocardial damage or on the scar size four months after infarction. Therefore, we concluded that administration of metformin after percutaneous coronary intervention does not reduce myocardial infarct size.

In **Chapter 9** the possible reasons for the neutral effect of metformin on the primary and secondary end points of the GIPS-III trial, which also are the most important hypotheses of this thesis, are discussed. Suggestions for future studies on the cardioprotective effects of metformin are given as well.

NEDERLANDSE SAMENVATTING

De laatste decennia heeft vooruitgang bij de behandeling van patiënten met een acuut hart infarct de prognose enorm verbeterd. Naast technische verbeteringen in revascularisatie therapie, hebben verbeteringen in farmacologische therapie duidelijk tot verbeterde cardiovasculaire uitkomsten geleid. Pijlers van de huidige farmacologische therapie omvatten hypertensie, dyslipidemie en trombose. Al deze doelen worden door de huidige therapie effectief verbeterd en leiden tot vermindering van atherosclerotische complicaties.

De focus van dit proefschrift is de rol van metformine bij patiënten met een acuut hartinfarct.

Een belangrijke factor die bijdraagt aan atherosclerose en hart- en vaatziekten is een verstoorde glucoseregulatie. In de huidige richtlijnen wordt hier slechts marginaal aandacht aan besteed, en momenteel is dit niet het aangrijpingspunt van farmacologische therapieën. In **Hoofdstuk 1**, de algemene introductie van dit proefschrift, wordt uitgelegd wat de reden is om dit proefschrift te wijden aan onderzoek naar dit oude, glucose-verlagende medicijn genaamd metformine. Tal van retrospectieve studies en enkele prospectieve klinische studies toonden aan dat metformine geassocieerd is met een verbeterde prognose, gemeten als levensverwachting, morbiditeit of biochemische markers die geassocieerd zijn met een van deze uitkomsten. Hoofdstuk 1 beschrijft een viertal onderzoeksvragen die de basis vormen van dit proefschrift:

- 1) Kan metformine de linkerventrikelfunctie na een acuut myocardinfarct verbeteren?
- 2) Kan metformine de schade aan het hart die veroorzaakt wordt door een myocard infarct verminderen?
- 3) Kan metformine het cardiovasculair risicoprofiel bij patiënten zonder diabetes verbeteren?
- 4) Is metformine veilig te gebruiken bij patiënten met een acuut hartinfarct?

In **Hoofdstuk 2** wordt de eerste onderzoeksvraag onderzocht. We beoogden de vraag te beantwoorden of metformine de schade aan het hart die veroorzaakt

wordt door een hartinfarct kan verkleinen. Daarom werden patiënten met diabetes die al metformine gebruikten voor glucoseregulatie ten tijde van een percutane coronaire interventie voor een acute ST-segment elevatie myocardinfaarct vergeleken met patiënten die andere strategieën gebruikten voor glucose regulatie. Metformine was geassocieerd met een kleinere infarctgrootte. Vanwege het retrospectieve karakter van dit onderzoek kan deze bevinding niet dienen als bewijs, maar hooguit als ondersteuning voor onze hypothese.

Het exacte werkingsmechanisme van metformine is tot op heden, nog niet duidelijk. Toch worden er diverse effecten aan metformine toegeschreven. Het is daarom niet verwonderlijk dat er meerdere onderzoeken op diverse gebieden naar de mogelijke effecten van metformine gaande zijn. **Hoofdstuk 3** is een redactioneel commentaar en vormt een reactie op een onderzoek dat bij patiënten met hartfalen de effecten van metformine onderzocht heeft op inspanningscapaciteit. Bij patiënten met hartfalen is insuline-resistentie vaak aanwezig. De auteurs stellen dat metformine een direct effect heeft op de insuline-resistentie en daarmee de prognose kan verbeteren in deze populatie. Echter, in plaats van een direct effect van metformine op de insuline-resistentie en daarmee verbetering van het hartfalen, kan het mechanisme ook andersom zijn: metformine kan de insuline-resistentie verbeteren via verbetering van de hemodynamische toestand en de daarmee gerelateerde verbetering van de weefselperfusie. Kortom, **Hoofdstuk 3** is in feite een uitweiding over onderzoeksvraag 1: kan metformine de linker ventrikelfunctie verbeteren?

Hoofdstuk 4 is een ingezonden commentaar op een onderzoek bij patiënten met een stabiele coronaire hartziekte waarin metformine werd getest bovenop de gebruikelijke/standaard? optimale secundaire preventie met als doel atherosclerose te verminderen. In deze studie bleek metformine geen invloed op atherosclerose te hebben. Echter, patiënten in deze studie werden behandeld naast een maximale behandeling met een statine, waardoor het een selectieve, niet-generaliseerbare studiepopulatie betrof. Daarnaast was de techniek die gebruikt wordt om de effectiviteit te beoordelen niet de gouden standaard om atherosclerose te meten. Enkele belangrijke bevindingen uit deze studie vonden wij van groter belang dan de benoemde

eindpunten van de auteurs. Metformine verbeterde diverse andere klinisch relevante factoren, zoals de langdurige bloedsuikerspiegel, geglycosyleerd hemoglobine. Hierbij blijkt wederom dat metformine mogelijkere positieve effecten heeft op het cardiovasculaire risicoprofiel, maar de belofte die metformine verondersteld wordt te zijn, wordt nog niet ingelost. De vraag die in **Hoofdstuk 4** onbeantwoord blijft, komt overeen met onderzoeksvraag 3: verbetert metformine het cardiovasculaire risicoprofiel?

Hoofdstuk 5 is de beschrijving van de opzet van de ‘Glycometabolic Intervention as Adjunct to Primary Percutaneous Intervention in ST Elevation Myocardial Infarction Trial (GIPS-III)’. De GIPS-III-studie werd ontworpen als een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde klinische studie om de hierboven geformuleerde onderzoeksvragen te beantwoorden. De hypothese van de GIPS-III was dat metformine in vergelijking met placebo linkerventrikelfunctie na een ST-segment elevatie myocardinfarct bij patiënten zonder diabetes verbetert. Hoofdstuk 5 beschrijft in detail alle stappen die de patiënten ondergingen, de eindpunten die werden beoordeeld, en hoe de veiligheid en de validiteit van het onderzoek geborgd was.

In iets minder dan twee en een half jaar werd de inclusie van de GIPS-III-studie afgerond. Vierhonderd en dertig patiënten werden benaderd voor deelname aan de studie, en driehonderd en tachtig patiënten stemden in met deelname. De belangrijkste vraag van het hele onderzoek is hierboven geformuleerd als onderzoeksvraag 1; deze wordt beantwoord in **Hoofdstuk 6**. De inclusie van de patiënten, de demografische en andere kenmerken bij aanvang, en vooralde metingen van de functie van de linker ventrikel vier maanden na het hartinfarct, zijn de belangrijkste items van dit hoofdstuk. De linker ventrikelfunctie werd beoordeeld vier maanden na het infarct met behulp van magnetic resonance imaging (MRI), dat beschouwd wordt als de gouden standaard. De linker ventrikelfunctie in de metformine groep bedroeg 53.1%, in de placebo groep was dit 54.8%. Dit verschil is niet statistisch significant. Bovendien heeft metformine geen enkel effect op het niveau van de NT-proBNP, een marker van hartfalen. Er zijn geen effecten van metformine op linkerventrikelfunctie binnen vooraf gespecificeerde subgroepen waargenomen. Desalniettemin had het gebruik van metformine geen nadelige gevolgen op het voorkomen van cardiovasculaire eindpunten ‘cardiale events’. Concluderend kan gesteld worden dat metformine de linker

ventrikelfunctie na een myocardinfarct niet verbetert.

Het doel van **Hoofdstuk 7** was om onderzoeksvraag 3 te beantwoorden: kan metformine het cardiovasculaire risicoprofiel verbeteren bij patiënten zonder diabetes? Patiënten zonder diabetes werden geselecteerd uit de GIPS-III studie. Het cardiovasculaire risicoprofiel bestaat uit verschillende klinisch relevante en beïnvloedbare factoren, waaronder (maar niet beperkt tot): cholesterolprofiel, lichaamsgewicht, glucose regulatie, bloeddruk en roken. Vier maanden behandeling met metformine leidde tot verbetering van de cholesterolwaarden, tot een lager lichaamsgewicht en een betere glucose regulatie. Er werden geen effecten van metformine op de bloeddruk of stoppen met roken waargenomen. Deze verbeteringen resultaten samen tot een lager cardiovasculair risicoprofiel. Of deze door metformine geïnduceerde verbetering van het cardiovasculair risicoprofiel resulteert in een betere prognose kan nog niet worden afgeleid uit deze studie.

Of toediening van metformine zo spoedig mogelijk na percutane coronaire interventie bij patiënten met ST-segment elevatie myocardinfarct kan leiden tot kleinere hartspierschade was de centrale vraag in **Hoofdstuk 8**. Myocardiale infarctgrootte werd beoordeeld op twee manieren: ten eerste door het meten van de hoeveelheid markers van myocardiale schade in het bloed gedurende de opname aansluitend aan het hartinfarct; anderzijds door beoordeling van de grootte van het littekenweefsel met behulp van magnetische resonantie beeldvorming vier maanden na het infarct. Metformine had geen invloed op de markers van myocardiale beschadiging en ook niet op de littekengrootte vier maanden na infarct. Derhalve is de conclusie van Hoofdstuk 8 dat toediening van metformine na percutane coronaire interventie de myocardschade die veroorzaakt wordt door een hartinfarct niet vermindert.

In **Hoofdstuk 9** worden de mogelijke redenen voor het neutrale effect van metformine op de primaire en secundaire eindpunten van de GIPS-III studie, en de belangrijkste hypotheses van dit proefschrift besproken. Ook worden suggesties gedaan voor toekomstig onderzoek naar de cardioprotectieve effecten van metformine.



APPENDICES

Curriculum Vitae



Chris Lexis werd op 11 januari 1985 geboren in Maastricht, als zoon van Albert en Trudie. Hij groeide met zijn zus op in Kasen, een klein gehucht in Zuid-Limburg. In 2003 behaalde hij op het Stella Maris College te Meerssen zijn gymnasium diploma. Hierna begon hij met de studie Geneeskunde aan de Universiteit Maastricht. In 2004 haalde hij zijn propedeuse. Zoals gebruikelijk aan de Universiteit Maastricht liep Chris zijn co-schappen in diverse ziekenhuizen in de zuidelijke Nederlanden. Het aandachtsjaar cardiologie heeft hij in het VieCuri Medisch Centrum te Venlo doorlopen. Aldaar werd zijn interesse gewekt in wetenschappelijk onderzoek binnen de cardiologie. Na het behalen van zijn artsexamen in de zomer van 2009 is Chris in het Universitair Medisch Centrum Groningen begonnen als artsonderzoeker bij de afdeling Cardiologie. Hier heeft hij aan de GIPS-III studie gewerkt en patiënten geïnccludeerd tijdens opname aansluitend aan het hartinfarct en daarna poliklinisch opgevolgd. Aansluitend heeft hij in 2014 de resultaten van het GIPS-III onderzoek gepresenteerd op twee internationale congressen in Washington (USA) en Athene (Griekenland). Sinds 1 juli 2014 is Chris gestart met de opleiding tot cardioloog in het Universitair Medisch Centrum Groningen.



APPENDICES

Acknowledgments (Dankwoord)



Bij mijn promotietraject dat heeft geleid tot dit proefschrift hebben velen mij geholpen. Met dank aan mijn promotieteam en mede-onderzoekers ligt nu dit resultaat voor u. Deze periode is naast een leerzame, ook een leuke en aangename tijd geweest. Een aantal personen wil ik in het bijzonder bedanken.

Allereerst wil ik mijn promotoren prof. dr. D.J. van Veldhuisen en prof. dr. P. van der Harst bedanken.

Beste Dirk Jan, na het vertrek van Felix kwam ik al snel onder jouw hoede. Jij bewaakte de grote lijnen van het GIPS-III project en zette de puntjes op de i. Naast jou inhoudelijk zeer scherpe observaties en concrete toevoegingen heb ik je leren kennen als een aimabele man. Ik stel de manier waarop jij me ruimte gaf toen ik dat nodig had erg op prijs. De presentatie in Washington zal ik nooit vergeten. Dank voor alle ruimte die je me gaf om mezelf te ontplooiën. Beste Pim, naarmate het GIPS-III project vorderde begon jij je meer te betrekken bij de Ischemie-groep en nam je de leiding van de onderzoeksgroep op je. Jouw werkethos en continue aandacht voor je werk zijn uniek en ik ben blij dat ik hiervan heb mogen profiteren. Geen detail ontgaat je. Je hebt mij enorm geholpen bij de analyses en het opschrijven van de GIPS-III resultaten en ik hoop dat we in de toekomst nog vele artikelen samen mogen schrijven.

Mijn copromotoren dr. I.C.C. van der Horst en dr. E. Lipsic.

Beste Iwan, eigenlijk vreemd dat ik jou pas als derde bedank, want jij was en bent de grote leider en motivator van mijn promotietraject geweest. Vanuit Venlo kwam ik met jou in contact, en direct klikte het tussen ons. Jouw enthousiasme was de reden dat ik naar Groningen kwam. Niet alleen medisch inhoudelijk zitten we erg op één lijn; maar op meerdere vlakken (GIPS-III, the Tallest Man on Earth). Jij hebt daarnaast de belangrijke gave om mijn minpunten (het “Limburger-zijn” en mijn van nature wat pessimistischer aard) te doorgronden en waar nodig te corrigeren. Vanaf de start van het GIPS-III project heb je me aan de hand genomen en me steeds wat meer zelf laten doen. Jij doorzag het als ik ergens een binnenbocht wilde nemen, of juist als ik me onnodig veel werk op mijn hals haalde. Je hebt mij alle ruimte gegeven om me te ontwikkelen en daarbij nooit jezelf op de voorgrond geplaatst. Ook heeft jouw vrouw Anouk ontzettend veel geholpen en bijdragen aan

dit boekje; Anouk dank voor jouw belangrijke bijdrage. Daarnaast heb ik ontzettend veel van je geleerd als dokter zijnde (en hoop dat te blijven doen). Sinds ik vanuit Limburg hierheen kwam, zijn we vrienden geworden en zien elkaar ook privé. Ik hoop jou, Anouk, Kasper en Bente in de toekomst nog veel blijven zien.

Beste Erik, jouw rust en doortastendheid hebben een grote bijdrage gehad aan de praktische uitvoering van het GIPS-III project. Door jou pragmatische houding hebben we veel werk verricht in korte tijd. Tijdens het GIPS-III project was ik bijna non-stop te vinden op de HC. Dank voor al je begeleiding, kritische blik en opbeurende woorden.

Ik wil graag de beoordelingscommissie bedanken voor het lezen van mijn proefschrift: prof. dr. A.C. van Rossum, prof. dr. W.H. van Gilst en prof. dr. A.M.G.A. de Smet. Ik ben jullie zeer erkentelijk voor de goedkeuring!

Mijn paranimfen, dr. W.G. Wieringa en dr. M.A.S. Lexis ben ik veel dank verschuldigd.

Beste Wouter, samen begonnen we aan ons promotietraject bij Felix. Jij deed de non-STEMI en imaging studies en ik de STEMI studie, waarbij we elkaars back-up waren. Doordat de GIPS-III als een trein includeerde heb jij meer aan mijn project bijgedragen dan ik aan het jouwe. Dank voor je inzet! Naarmate onze promotietijd vorderde raakten we, al fietsend en rennend, steeds meer bevriend. Jij, Renee en Stine zijn goede vrienden geworden en ik heb ook veel steun aan je gehad. De Ronde van Vlaanderen zal ik nooit vergeten (en nooit meer doen). Vorig jaar mocht ik naast jou staan, en ik vind het top dat je nu mijn paranimf wilt zijn. We hebben een goed vooruitzicht, maar daar is nog wel een hoop training voor nodig!

Lieve Monique, in 2011 mocht ik jou paranimf zijn. Ik vind het super dat jij als mijn grote zus nu naast mij wilt staan. We hebben een bijzondere band; we zien elkaar niet heel vaak, maar we kunnen heel goed met elkaar praten en zitten altijd op een lijn. Jij bent echt een hele goede onderzoeker en super als vraagbaak! Sinds de geboorte van Ties en Sanne zien we onze gezinnetjes met Luuk en Renee steeds vaker en ik hoop dat dat zo blijft!

De ruggengraat van dit proefschrift is voortgekomen uit het GIPS-III project. Naast bovenstaande betrokkenen zijn er een aantal belangrijke personen wie ik mijn dank verschuldigd ben.

Prof. dr. F. Zijlstra, beste Felix, jij hebt mij aangenomen om het GIPS-III project op te starten. De eerste plannen maakten Iwan en ik aan jouw bureau. Dank dat je me hebt gekoppeld aan Iwan en dat je me de kans hebt gegeven om een start te maken die leidde tot dit proefschrift.

Dr. B.J.G.L. de Smet, beste Bart, na het vertrek van Felix nam jij de leiding over de Ischemie-groep over. De eerste patiënt van de GIPS-III hebben we samen op 12 januari 2011 ergens midden in de nacht geïncubeerd. Dank voor je begeleiding en je betrokkenheid zelfs nadat je in Amersfoort aan de slag bent gegaan.

Dr. B. Dorhout, beste Bernard, na mijn aanvankelijk (achteraf onterecht gebleken) argwanende houding richting jou, ben jij de meest nuttige toevoeging geweest aan het GIPS-III team. Jouw kennis en ervaring met onderzoek heeft GIPS-III gemaakt tot de excellente studie dit het is geworden. Dank voor jouw inbreng, en vooral dank voor je geduld met mij.

Drs. H.M. Willemsen, beste Marco, door jouw gedetailleerde technische kennis is de GIPS-III een hoogstaand project geworden. Elke week op donderdagochtend zorgde jij ervoor dat we, zo goed en kwaad als het ging, MRI's maakten. Anita en Judith, dankzij jullie hebben we in een veilige omgeving kwalitatief goede beelden verkregen. Dank voor jullie inzet en het geweldige resultaat.

De interventie-cardiologen van het UMCG: Bart, Ad, Yong, Gabija, Remco, Rik, Erik, Pim: dank voor het includeren van alle patiënten in de GIPS-III. Dankzij jullie enthousiasme en overtuigingskracht is GIPS-III zo'n vlot project geweest.

De dokters van de CCU: Wybe, Jenifer, Peter, René: dankzij jullie medewerking en goede zorg konden we een topklasse RCT uitvoeren bij vaak zieke patiënten.

De verpleegkundigen van de HC, CCU, cardioresearch, de medewerkers van de echokamer, de medewerkers van het dagcentrum, jullie inzet heeft GIPS-III tot een succes gemaakt. Sorry dat ik in ruil daarvoor jullie cardiovasculair risico heb verhoogd. Alle secretaresses (Karin, Saphira, Annemarieke, Anke, Magda, Alma, Audrey): wat hebben jullie enorme hoeveelheden werk moeten verzetten om dit project draaiende te houden. Dank voor jullie harde werk. De studenten die alle invoer hebben verricht (Marjan, Mariëlle, Licette, Nynke): weken en weekenden invoerwerk heeft uiteindelijk geleid tot een prachtige dataset, dank!

De leden van de Data and Safety Monitoring Board (prof. dr. J.G.P. Tijssen, prof. dr. R.J. de Winter, dr. A.N. Risselada, dr. R.M. de Jong, dr. R.K. Gonera): hartelijk dank voor jullie inzet om de GIPS-III studie te controleren en te superviseren.

De leden van de Endpoint Adjudication Committee (dr. A.B. van Beek, drs. V.M. Roolvink, drs. F. van den Berg): dank voor het herhaaldelijk doorspitten van alle patiënten dossiers en het opsporen van alle doorgemaakte eindpunten.

De fietsvrinden, in jullie wiel heb ik afgezien. Revenge!

De PHRW-clan Charles, Lily-Anne, Bas, Claudia, Jaya, Joppe, Rik, Roy, Bennie, Vivianne, Esther, Edwin, Ole, Gwen, Niek, Carla, Jesse, Michiel, Sanne, David, Mirel : met zijn allen zijn we een hechte groep. Ondanks de grote afstanden tussen ons, is onze vriendschap onverminderd sterk. Ik hoop dat we nog veel en vaak lompe, leuke en lekkere activiteiten blijven doen! Jullie kennen mij van een andere kant dan waarvan dit boekje getuigt. Bij jullie kan ik echt mezelf zijn (helaas voor jullie). Ik hoop maar dat er niet te veel beelden bewaard zijn gebleven!

Lieve Elsemieke, na onze studie in Maastricht vertrok jij naar Nijmegen en ik naar Groningen. Ondanks de afstand en onze drukke banen zijn we goede matties!

Job, Alien, Hidde, Mans, Fleur, Sanne, Eric, Niene, Douwe, Marieke, Saar, Mark, Aniek, Fien, Cato, Hugo, Anneke, Rikkert, Roos, Sophie, Yara: wat een gezelligheid om jullie te leren kennen! Samen met jullie voeden we onze kiddo's (het is inmiddels een hele kudde) op. Der staan ons nog een hoop uitdagingen en gezellige momenten te wachten!

Pap en mam, jullie zijn echte lieverds. Jullie hebben mij altijd gesteund en geholpen waar jullie konden. Dank dat jullie zo zorgzaam zijn.

Lieve Renée, door jou veranderde thuis van een 'waar' naar een 'wie'. Ik ben blij dat ik je heb leren kennen en dat we samen ons leven hebben vormgegeven. Daarbij heeft onze relatie mooie en droevige herinneringen opgeleverd, maar samen met jou kan ik alles aan. Ik hou van jou. Lieve Ties, wat maak jij ons leven leuk! Lieve Huub, jammer dat je niet bij ons kon komen wonen.



APPENDICES

List of publications



1. Time of symptom onset and value of myocardial blush and infarct size on prognosis in patients with ST-elevation myocardial infarction.
Wieringa WG, **Lexis CP**, Mahmoud KD, Ottervanger JP, Burgerhof JG, Pundziute G, van 't Hof AW, van Gilst WH, Lipsic E.
Chronobiol Int. 2014;31:797-806. PMID: 24745351.
2. Effect of metformin on left ventricular function after acute myocardial infarction in patients without diabetes: the GIPS-III randomized clinical trial.
Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, Wieringa WG, de Boer RA, van den Heuvel AF, van der Werf HW, Schurer RA, Pundziute G, Tan ES, Nieuwland W, Willemsen HM, Dorhout B, Molmans BH, van der Horst-Schrivers AN, Wolffenbuttel BH, ter Horst GJ, van Rossum AC, Tijssen JG, Hillege HL, de Smet BJ, van der Harst P, van Veldhuisen DJ; GIPS-III Investigators.
JAMA. 2014;311:1526-1535. PMID: 24687169.
3. Metformin for cardiovascular disease: promise still unproven.
Lexis CP, van der Horst IC.
Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2:94-95. PMID: 24622700.
4. Chronic metformin treatment is associated with reduced myocardial infarct size in diabetic patients with ST-segment elevation myocardial infarction.
Lexis CP, Wieringa WG, Hiemstra B, van Deursen VM, Lipsic E, van der Harst P, van Veldhuisen DJ, van der Horst IC.
Cardiovasc Drugs Ther. 2014;28:163-171. PMID: 24292206.
5. Circulating alpha-klotho levels are not disturbed in patients with type 2 diabetes with and without macrovascular disease in the absence of nephropathy.
van Ark J, Hammes HP, van Dijk MC, **Lexis CP**, van der Horst IC, Zeebregts CJ, Vervloet MG, Wolffenbuttel BH, van Goor H, Hillebrands JL.
Cardiovasc Diabetol. 2013;12:116. PMID: 23945089.
6. The feasibility of optical coherence tomography guided thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction after initial conservative therapy--a pilot study.
Wieringa WG, **Lexis CP**, Diercks GF, Lipsic E, Tan ES, Schurer RA, van der Werf HW, van den Heuvel AF, Suurmeijer AJ, Zijlstra F, de Smet BJ, Pundziute G.
Int J Cardiol. 2013;168:4981-4982. PMID: 23916781.

7. Effects of metformin on insulin resistance in heart failure. Which came first: the chicken or the egg?
Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E.
Eur J Heart Fail. 2012;14:1197-1198. PMID: 23054099.

8. Metformin in non-diabetic patients presenting with ST elevation myocardial infarction: rationale and design of the glycometabolic intervention as adjunct to primary percutaneous intervention in ST elevation myocardial infarction (GIPS)-III trial.
Lexis CP, van der Horst IC, Lipsic E, van der Harst P, van der Horst-Schrivers AN, Wolffenbuttel BH, de Boer RA, van Rossum AC, van Veldhuisen DJ, de Smet BJ; GIPS-III Investigators.
Cardiovasc Drugs Ther. 2012;26:417-426. PMID: 22968678.

9. Type 2 diabetes mellitus is associated with an imbalance in circulating endothelial and smooth muscle progenitor cell numbers.
van Ark J, Moser J, **Lexis CP**, Bekkema F, Pop I, van der Horst IC, Zeebregts CJ, van Goor H, Wolffenbuttel BH, Hillebrands JL.
Diabetologia. 2012;55:2501-2512. PMID: 22648662.

10. Successful surgical excision of primary right atrial angiosarcoma.
Bouma W, **Lexis CP**, Willems TP, Suurmeijer A, van der Horst I, Ebels T, Mariani MA.
J Cardiothorac Surg. 2011;6:47. PMID: 21477334.

11. Cardiac magnetic resonance imaging in daily practice in a peripheral medical centre: description of the first 383 patients.
Lexis CP, Rahel BM, van Langen H, Lexis MA, Hoffland GA, Post PJ, Meeder JG.
Neth Heart J. 2010;18:524-530. PMID: 21113376.

12. Impact of chronic total occlusions on markers of reperfusion, infarct size, and long-term mortality: a substudy from the TAPAS-trial.
Lexis CP, van der Horst IC, Rahel BM, Lexis MA, Kampinga MA, Gu YL, de Smet BJ, Zijlstra F.
Catheter Cardiovasc Interv. 2011;77:484-491. PMID: 20518009.

13. The role of glucose lowering agents on restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with diabetes mellitus.
Lexis CP, Rahel BM, Meeder JG, Zijlstra F, van der Horst IC.
Cardiovasc Diabetol. 2009;8:41. PMID: 19635170.